

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

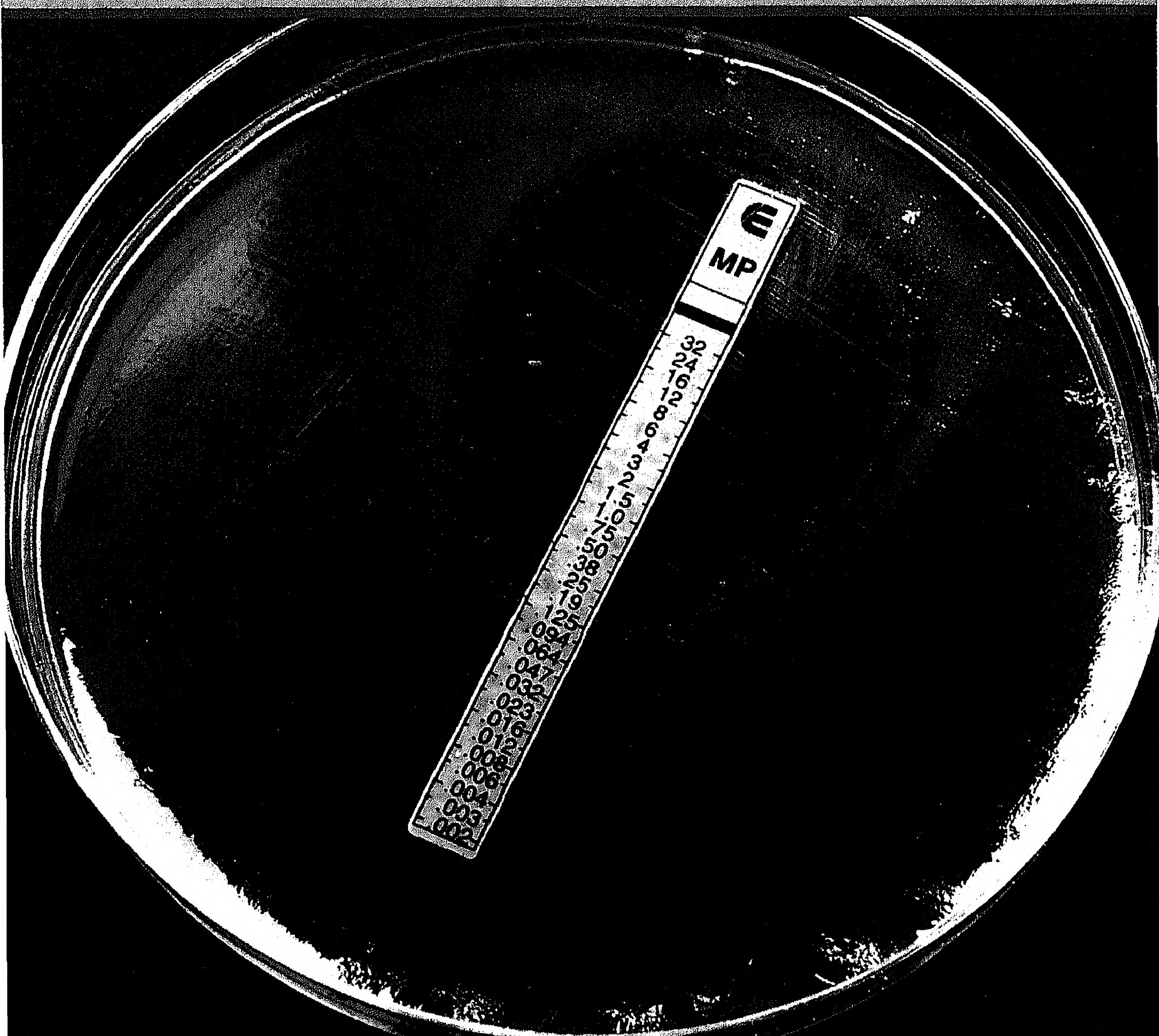
The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/24393>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-07 and may be subject to change.



*Meropenem (Meropenem®)*

H.J.G. Daemen  
D.M. Burger  
Y.A. Hekster  
J.P. Donnelly  
Afdeling Klinische  
Farmacie/Afdeling  
Hematologie,  
Academisch  
Ziekenhuis Nijmegen

## Farmacotherapie

### INDICATIE

De intraveneuze toedieningsvorm van meropenem is geïndiceerd voor de behandeling van infecties die worden veroorzaakt door één of meer bacteriën die gevoelig zijn voor meropenem, zoals nosocomiale pneumonie of ernstige buiten het ziekenhuis verkregen pneumonie waarbij ziekenhuisopname noodzakelijk is, urineweginfecties, intra-abdominale infecties, gynaecologische infecties zoals endometritis en 'pelvic inflammatory disease', infecties van de huid en onderliggend bindweefsel, meningitis, sepsis, en empirische therapie van vermoedelijke infecties bij volwassenen met neutropenie en koorts.

De intramusculaire toedieningsvorm is in Nederland geregistreerd voor de behandeling van acute

bacteriële exacerbatie van chronische bronchitis en urineweginfecties, veroorzaakt door één of meer bacteriën die gevoelig zijn voor meropenem. De intramusculaire toedieningsvorm is in Nederland niet in de handel en zal daarom in dit profiel buiten beschouwing worden gelaten.

### PATHOFYSIOLOGIE

Hoewel het indicatiegebied van meropenem uitgebreid is, zal het middel, net als het verwante middel imipenem-cilastatine (Tienam®), voornamelijk toegepast worden als empirische therapie bij patiënten met neutropenie en koorts [1]. Neutropenie, gedefinieerd als het aantal neutrofiele cellen in bloed lager dan  $0,5 \cdot 10^9$  per liter, kan ontstaan door behandeling met geneesmiddelen (onder andere cytostatica), door beenmergtransplantatie of door een



immuunstoornis. Het gevolg van de neutropenie, zeker als deze langdurig aanhoudt (bijvoorbeeld langer dan een week), is dat de patiënt zeer gevoelig wordt voor infecties omdat de eigen afweer tekortschiet. Het spectrum van pathogene bacteriën die infecties bij neutropene patiënten veroorzaken, bestond vroeger voornamelijk uit Gram-negatieve staven (voornamelijk Enterobacteriaceae), maar de laatste jaren komen steeds meer infecties voor met Gram-positieve kokken (voornamelijk stafylokokken en streptokokken) [2]. Koorts is vaak het eerste verschijnsel van de infectie. Men kan niet wachten tot de kweekuitslagen bekend zijn, omdat een eventuele infectie bij een dergelijke neutropene patiënt een hoger risico voor morbiditeit en

---

*De intramusculaire toedieningsvorm is in Nederland niet in de handel en zal daarom buiten beschouwing worden gelaten*

---

mortaliteit met zich meebrengt. Empirische of 'blinde' therapie met een antibioticum is derhalve de regel en is bedoeld om een dekking te geven voor 72 uur, na welke periode de resultaten van de eerste diagnostische testen bekend worden. Een breedspectrum-bactericide antibioticum of een combinatie van antibiotica die elkaars spectrum aanvullen, komen hiervoor in aanmerking.

Daarnaast kan meropenem een rol spelen in de empirische therapie bij bacteriële meningitis. Per jaar komen er in Nederland ongeveer 1.000 gevallen van bacteriële meningitis voor, waarvan driekwart op kinderleeftijd [3]. De meningitis is vaak voorafgegaan door kolonisatie van de bovenste luchtwegen, welke evenwel vaak subklinisch verloopt. De incidentie van verwekkers varieert sterk met de leeftijd, maar de belangrijkste zijn *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes* en *Streptococcus pneumoniae*. De empirische behandeling zal ingesteld worden op basis van het Gram-preparaat, waarna bij uitslag van de kweekresultaten de therapie eventueel aangepast kan worden. Bij troebele liquor of een ernstig zieke patiënt zal direct na de lumbaalpunctie begonnen worden met empirische therapie. Antimicrobiële middelen die worden ingezet bij de empirische therapie van bacteriële meningitis moeten voldoen aan drie criteria: breed spectrum, bactericide werking en goede penetratie in de liquor.

#### WERKINGSMECHANISME

Meropenem is een betalactam-antibioticum uit de groep der carbapenems. Het heeft een bactericide werking door remming van de synthese van de bacteriecelwand via het blokkeren van penicilline-bindende eiwitten, die betrokken zijn bij de synthese van de celwand. Het is resistent tegen de afbraak door de meeste bacteriële betalactamasen en tegen de afbraak door het nierenzym dehydropeptidase-1.

Het antibacteriële spectrum van meropenem omvat veel Gram-positieve en Gram-negatieve, aërobe en anaërobe bacteriën. Meropenem heeft in vitro een antibacterieel spectrum dat in grote lijnen overeenkomt met imipenem. Imipenem is echter iets actiever tegen stafylokokken en enterokokken. Meropenem daarentegen is actiever tegen *Pseudomonas* spp., Enterobacteriaceae en *Haemophilus influenzae*. Meropenem is niet actief tegen methicilline-resistente *Stafylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* en *Stenotrophomonas maltophilia*.

In vitro onderzoek toont aan dat meropenem synergistisch kan werken in combinatie met glycopeptiden, aminoglycosiden, clindamycine of metronidazol.

#### DOSERING

Meropenem kan intraveneus worden toegediend als bolusinjectie in 5 minuten of als infuus in 15-30 minuten. Voor een bolusinjectie moet meropenem worden opgelost in steriel water voor injecties waarbij een concentratie van 50 mg/ml wordt bereikt. Voor infusie dienen verdunningen te worden gemaakt zodat de meropenemconcentratie tussen 1 en 20 mg/ml komt te liggen.

De aanbevolen doseringen voor volwassenen zijn afhankelijk van de indicatie: 500 mg iedere 8 uur bij pneumonie, urineweginfecties, gynaecologische infecties, infecties bij huid en weke delen; 1.000 mg iedere 8 uur bij nosocomiale pneumonie, peritonitis, vermoedelijke infecties bij neutropenische patiënten, septikemie; 2.000 mg iedere 8 uur bij meningitis; bij minder gevoelige micro-organismen of bij levensbedreigende aandoeningen kan de dagelijkse dosering verhoogd worden tot maximaal 6.000 mg, verdeeld over 3-4 giften.

---

*Meropenem is resistent tegen de afbraak door de meeste bacteriële betalactamasen en tegen de afbraak door dehydropeptidase-1*

---

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk voor oudere patiënten mits de nierfunctie normaal is of de creatinineklaring groter is dan 50 ml/min.

Voor kinderen boven de 50 kg gelden dezelfde doseringen als voor volwassenen; voor kinderen vanaf 3 maanden zijn de doseringen als volgt: bij pneumonie, urineweginfecties, gynaecologische infecties, infecties bij huid en weke delen, nosocomiale pneumonie, peritonitis, vermoedelijke infecties bij neutropenische patiënten, en infectieuze sepsis 30-60 mg/kg lichaamsgewicht in 3 doses; bij meningitis 120 mg/kg lichaamsgewicht in 3 doses; bij minder gevoelige micro-organismen of bij levensbedreigende aandoeningen maximaal 120 mg/kg per dag, verdeeld over 3-4 giften.

Bij verminderde nierfunctie moet de dosering meropenem aangepast worden. Bij een creatinine- ➔

*Correspondentie kan worden gericht aan dr. D.M. Burger, Afdeling Klinische Farmacie, Academisch Ziekenhuis Nijmegen St. Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.*



klaring van 26-50 ml/min wordt geadviseerd de gebruikelijke keerdosis elke 12 uur toe te dienen; bij een creatinineklaring van 10-25 ml/min wordt aanbevolen de halve keerdosis elke 12 uur toe te dienen; bij een creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min wordt aanbevolen de halve keerdosis elke 24 uur toe te dienen. Bij hemodialyse dient na afloop van de dialyse gedoseerd te worden. Er is nog geen ervaring met doseringen bij kinderen met gestoorde nierfunctie.

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. Wel dienen regelmatig de transaminasen- en bilirubinespiegels gecontroleerd te worden.

#### KLINISCHE STUDIES

Meropenem is, na imipenem, het tweede  $\beta$ -lactamantibioticum uit de groep van de carbapenems dat in Nederland is geregistreerd. Er is inmiddels een groot aantal studies met betrekking tot meropenem gepubliceerd, met name in supplementen van bekende tijdschriften.

---

*Er is inmiddels een groot aantal studies met betrekking tot meropenem gepubliceerd*

---

Onderstaand overzicht beperkt zich tot de onzes inziens twee belangrijkste indicaties voor meropenem: de empirische behandeling van neutropenie met koorts, en meningitis. Voor informatie bij andere indicaties wordt verwezen naar de literatuurlijst. Opgemerkt moet worden dat maar enkele van de studies een dubbelblinde opzet hadden en dat patiënten werden uitgesloten bij wie een bacterie werd gekweekt die ongevoelig was voor meropenem. Hiermee geven de onderzoeken eigenlijk niet de klinische praktijk weer [1].

#### *Empirische therapie van vermoedelijke infecties bij volwassenen met neutropenie en koorts*

Meropenem is in drie gepubliceerde onderzoeken vergeleken met andere empirische therapie bij neutropenie en koorts (Zeneca: Meropenem productinformatie) [4, 5]. In het relevantste onderzoek, uitgevoerd in Nederland, België en Engeland, is meropenem (1.000 mg elke 8 uur) vergeleken met ceftazidim (2.000 mg elke 8 uur) als empirische monotherapie bij 221 volwassenen die bij elkaar 304 episodes van neutropenie en koorts hadden [4]. De meerderheid van de patiënten leed aan leukemie of non-Hodgkin's lymfoom. Van de patiënten die meropenem kregen, reageerde 85% op de behandeling, terwijl dit bij ceftazidim 94% was. Als gevolg van persisterende koorts werden echter bij 41% van de patiënten die in eerste instantie behandeld waren met meropenem in monotherapie, andere antibacteriële middelen toegevoegd, terwijl dat bij 53% van de met ceftazidim behandelde patiënten het geval was. Hierdoor is de netto activiteit van meropenem ten opzichte van

ceftazidim moeilijk te vergelijken. Van de geïsoleerde pathogenen was 17% resistent voor meropenem en 31% voor ceftazidim.

In een Noord-Amerikaanse studie met in totaal 159 evalueerbare patiënten werden vergelijkbare resultaten behaald (Zeneca: Meropenem productinformatie), evenals in een EORTC-onderzoek tussen meropenem monotherapie en ceftazidim + amikacine [5].

#### *Meningitis*

Meropenem is een aantrekkelijk middel voor de empirische behandeling van bacteriële meningitis. Het brede werkingsspectrum omvat de meest voorkomende pathogenen bij meningitis (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes* en *Haemophilus influenzae*) en het heeft een goede penetratie in de liquor cerebrospinalis. Dit zou ook kunnen gelden voor imipenem, ware het niet dat de grotere kans op convulsies het middel minder geschikt maakt voor de behandeling van bacteriële meningitis.

Meropenem (120 mg/kg in 3 doses) is in een studie met 139 evalueerbare kinderen met bacteriële meningitis vergeleken met cefotaxim (225-300 mg/kg in 3 doses) [6]. Het klinisch genezingspercentage was 100% bij meropenem en 97% bij cefotaxim. De bacteriologische respons was 100% bij beide middelen.

De resultaten van twee andere studies zijn gecombineerd in een analyse van de effectiviteit bij volwassenen met bacteriële meningitis [7]. Drieëntwintig evalueerbare patiënten waren behandeld met meropenem (40 mg/kg elke 8 uur tot een maximum van 6 gram per dag) en 22 evalueerbare patiënten met cefotaxim of ceftriaxon in gebruikelijke doseringen. De klinische respons was 100% bij meropenem en 77% bij de behandeling met cefotaxim of ceftriaxon. De bacteriologische respons was 100% bij meropenem en 95% bij de cefalosporines.

---

*Over het algemeen komt het bijwerkingenprofiel overeen met dat van vergelijkbare betalactam-antibiotica*

---

De effectiviteit van meropenem tegen meningitis veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosae* is beschreven in twee 'case reports' [8, 9]. De beschreven patiënten hadden een meningitis die niet reageerde op ceftazidim alleen of in combinatie met aminoglycosiden of op ciprofloxacin in combinatie met aminoglycoside.

#### Veiligheid

##### BIJWERKINGEN

Uit gegevens van 3.125 patiënten die zijn behandeld met meropenem in studieverband lijkt meropenem een acceptabel bijwerkingenprofiel te hebben [10]. Over het algemeen komt dit bijwerkingenprofiel overeen met het





bijwerkingenprofiel van vergelijkbare betalactam-antibiotica, zoals imipenem/cilastatine en derdegeneratie-cefalosporines. De meest voorkomende bijwerkingen van meropenem zijn diarree (1,9%), rash (1%), misselijkheid en braken (1%), pruritus (0,6%) en hoofdpijn (0,4%). De incidentie van deze bijwerkingen is niet dosisafhankelijk en treedt bij oudere en bij jongere patiënten in dezelfde mate op.

Een nadeel van imipenem in combinatie met cilastatine is een verhoogd risico op convulsies, met name in hogere doseringen bij patiënten met stoornissen in het centrale zenuwstelsel, een *Pseudomonas aeruginosa*-infectie en/of nierfunctiestoornissen. Hierdoor wordt deze combinatie niet meer gebruikt bij de behandeling van bacteriële meningitis. Onderzoek bij ruim 100.000 patiënten die waren behandeld met imipenem, toonde een incidentie van convulsies van 0,2% [11]. Meropenem lijkt in klinische studies een lagere incidentie van convulsies te hebben. De incidentie van convulsies bij behandeling met meropenem in alle klinische studies is 0,38% (15 van de 3.911 patiënten), maar hiervan wordt maar 0,05% (2 van de 3.911) aangeduid als geneesmiddel-gelateerd. Opgemerkt dient te worden dat het aantal behandelde patiënten veel lager is dan voor imipenem, zodat een exacte schatting van het risico op convulsies door meropenem nog moeilijk is. Daar staat tegenover dat meropenem in tegenstelling tot imipenem wel is toegepast bij patiënten met bacteriële meningitis, die door hun aandoening al gevoeliger zijn voor convulsies.

## INTERACTIES

Probenecide remt competitief de renale excretie van meropenem en vergroot daardoor de eliminatiehalfwaardetijd en de plasmaconcentratie van meropenem. Omdat effectiviteit en werkingsduur van meropenem reeds voldoende zijn zonder toepassing van probenecide, wordt gelijktijdige toediening niet aanbevolen.

## CONTRA-INDICATIES

Voor een aantal betalactam-antibiotica, waaronder penicillines, cefalosporines en carbapenems, is zowel in vitro als in vivo enige mate van kruisovergevoeligheid aangetoond. In studies met meropenem is kruisovergevoeligheid nog niet gerapporteerd. Toch lijkt het zinvol patiënten met een overgevoelighedsreactie op betalactam-antibiotica in de anamnese nauwkeurig te observeren, dan wel niet met meropenem te behandelen. Uiteraard is een aangetoonde overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van Meronem® een contra-indicatie voor het gebruik.

## VOORZORGEN

Voorzichtigheid is geboden bij anafylactische reactie op penicilline of cefalosporine in de anamnese, vanwege partiële kruisovergevoeligheid. Bij patiënten met nierfunctiestoornissen dient de dosis aangepast te worden (zie bij *Dosering*). Bij het gebruik van patiënten met een leveraandoening moeten regelmatig de transaminase- en bilirubinespiegels worden gecontroleerd. Net als bij alle antibiotica dient meropenem met terughoudendheid te worden voorgeschreven aan patiënten met een maagdarmaandoening in de anamnese, met name een colitis in verband met de kans op pseudomembraneuze colitis.

## GEBRUIK TIJDENS ZWANGERSCHAP EN LACTATIE

De veiligheid van meropenem tijdens de zwangerschap is bij mensen niet vastgesteld. In dierstudies zijn geen nadelige effecten op de ontwikkelende foetus aangetoond. Als enig nadelig effect is in voortplantingsonderzoek bij apen een verhoogde incidentie abortussen gezien na toediening van  $500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ . Meropenem is in zeer lage concentraties aantoonbaar in dierlijke moedermelk.

## INTOXICATIES

Overdosering zou kunnen optreden bij patiënten met een gestoorde nierfunctie. De behandeling van de overdosering dient symptomatisch te zijn. Met behulp van hemodialyse kunnen meropenem en zijn metaboliet worden geklaard.

## Kinetiek en chemie

### ABSORPTIE

Meropenem wordt net als imipenem na orale toediening slecht geabsorbeerd.

### DISTRIBUTIE

Meropenem penetreert goed in de meeste



[1169]



Tabel 1

## HOUDBAARHEID NA RECONSTITUTIE

Oplosmiddel	Houdbaarheidsduur van de oplossing (uren)	
	15-25°C	2-8°C
Water voor injectie (voor bolusinjectie)	8	48 *
Natriumchloride 0,9%	8	48 *
Glucose 5%	3	14
Glucose 5% en Natriumchloride 0,225%	3	14
Glucose 5% en Natriumchloride 0,9%	3	14
Glucose 5% en Kaliumchloride 0,15%	3	14
Mannitol 2,5% of 10%	3	14
Glucose 10%	2	8
Glucose 5% en Natriumbicarbonaat 0,02%	2	8

\* Alleen geldig indien de bereiding onder aseptische condities is uitgevoerd; indien dit niet het geval is, is de houdbaarheid beperkt tot maximaal 24 uur in de koelkast.

weefsels en lichaamsvloeistoffen. Meropenem penetreert in de liquor cerebrospinalis, waarbij de penetratie beter is bij patiënten in een acuut stadium van bacteriële meningitis. De gemiddelde meropenemconcentratie in de liquor 2 tot 3 uur na toediening van 40 mg/kg bedraagt 3,3 mg/l.

Uit een studie onder 33 patiënten met hartklepstoornissen blijkt dat de penetratie van 1.000 mg meropenem in hartspier en klepweefsel snel (in 27 minuten) plaatsvindt in concentraties die groter zijn dan de MIC-waarden van enkele belangrijke verwekkers van bacteriële endocarditis, zoals enkele streptokokken en staphylokokken.

De plasma-eiwitbinding van meropenem is slechts 2%. Het verdeelingsvolume van meropenem in 'steady state' is 0,20-0,25 liter per kilogram.

## METABOLISME EN PLASMASPIEGELS

Meropenem heeft één geïdentificeerde metaboliet, ICI 213689 genoemd. Deze inactieve metaboliet heeft een open betalactamring. Meropenem vertoont lineaire farmacokinetiek over een dosis-bereik van 250 mg tot 2 gram.

Na toediening van 1000 mg meropenem in een 30 minuten durend infuus worden gemiddelde maximale plasmaspiegels van 11 mg/l gemeten, welke in 8 uur afnemen tot een waarde iets boven 0,25 mg/l. De plasmaklaring is ongeveer 15,5 l/uur bij een gewicht van 70 kg.

## ELIMINATIE

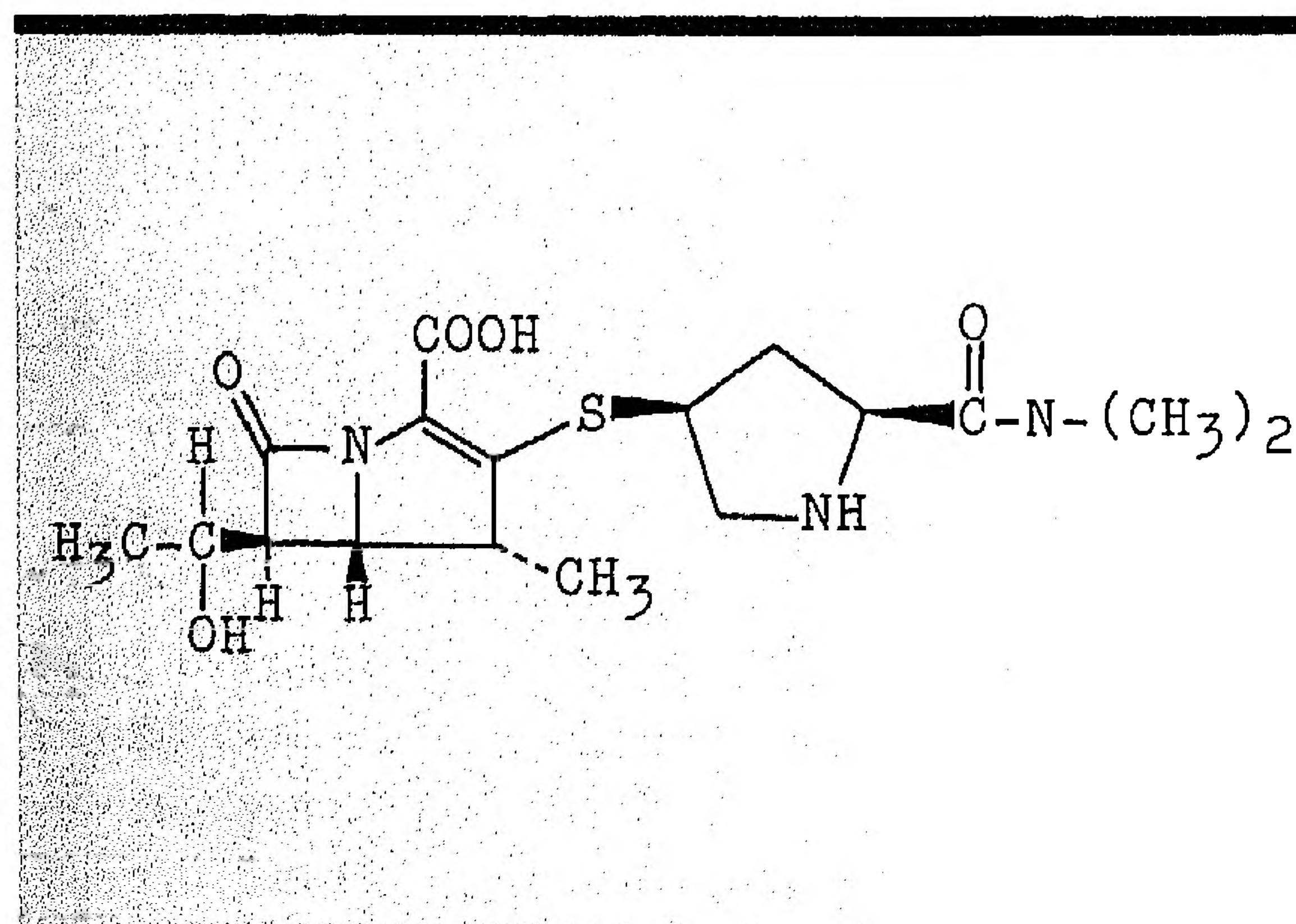
De eliminatiehalfwaardetijd voor intraveneus meropenem bedraagt voor volwassenen ongeveer één uur. Meropenem wordt voor 60-70% in onveranderde vorm in een tijdsbestek van 12 uur renaal geklaard via glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie.

Samen met de metaboliet wordt er meer dan 90% over een periode van 12 uur in de urine teruggevonden.

Zoals verwacht veranderen nierfunctiestoornissen de klaring van meropenem, maar de verandering is voorspelbaar. Leverfunctiestoornissen hebben geen invloed op de kinetiek van meropenem. Bij leverfunctiestoornissen hoeft de dosis dus niet te worden aangepast.

Uit een studie onder 65 kinderen kan voorzichtig worden geconcludeerd dat er waarschijnlijk een relatie is tussen leeftijd en klaring: de klaring is negatief gecorreleerd aan de leeftijd van het kind.

## STRUCTUURFORMULE



## HULPSTOFFEN

Zowel de intraveneuze als de intramusculaire toedieningsvorm bevatten als hulpstof watervrij natriumcarbonaat.

## ANALYSE

De analyse van meropenem in plasma en urine is beschreven in de literatuur [12].



## HANDELSVORMEN

Meropenem wordt door de firma Zeneca BV in de handel gebracht in de volgende verpakkingen: Meronem i.v. 250 mg (overeenkomend met 285 mg meropenem-3-water); Meronem i.v. 500 mg (overeenkomend met 570 mg meropenem-3-water); Meronem i.v. 1.000 mg (overeenkomend met 1.140 mg meropenem-3-water).

## HOUDBAARHEID

Meronem i.v. heeft een houdbaarheid van 3 jaar bij kamertemperatuur. Het wordt aanbevolen vers bereide oplossingen van Meronem i.v. voor injectie of infusie te gebruiken. De maximale houdbaarheid van oplossingen van Meronem in diverse infuusvloeistoffen staat vermeld in tabel 1.

## FARMACEUTISCHE VERENIGBAAR- EN ONVERENIGBAARHEDEN

De pH van de gereconstitueerde meropenem-oplossing ligt tussen 7,3 en 7,8. Meronem i.v. is verenigbaar met de volgende infusievloeistoffen: 0,9% natriumchloride; 5% of 10% glucose; 5% glucose met 0,02% natriumwaterstofcarbonaat; 0,9% natriumchloride met 5% glucose; 5% glucose met 0,225% natriumchloride; 5% glucose met 0,15% kaliumchloride; 2,5% of 10% mannitol; Normisol-M in 5% glucose.

Volgens de fabrikant mag Meronem i.v. niet worden vermengd met of worden toegevoegd aan andere geneesmiddelen. Recent is een onderzoek gepubliceerd waarin een groot aantal middelen verenigbaar bleek met meropenem in verschillende concentraties. Voor exacte gegevens wordt verwezen naar de desbetreffende publicatie [13].

## Plaatsbepaling

*Concluderend kan worden gesteld, dat het werkings-spectrum en het bijwerkingenprofiel van meropenem niet ongunstiger is dan dat van het verwante imipenem in combinatie met cilastatine, dat reeds langere tijd in Nederland op de markt is. Bovendien heeft meropenem als voordeel ten opzichte van imipenem dat het voldoende bestand is tegen de afbraak door het renale enzym dehydropeptidase-1. Hierdoor is het niet nodig om, zoals bij imipenem, een renale dehydropeptidase-remmer als cilastatine toe te voegen. Cilastatine kan, in tegenstelling tot imipenem en meropenem, niet worden geklaard door hemodialyse en hemoperfusie. Hierdoor is meropenem beter inzetbaar bij ernstige nierfunctiestoornissen dan imipenem in combinatie met cilastatine.*

*Net zoals imipenem dient meropenem beschouwd te worden als een reserve-antibioticum. Voor de toepassing als empirische therapie voor neutropenie en koorts is meropenem een goed alternatief voor imipenem. Gezien het lagere risico op convulsies lijkt meropenem een geschikter middel als empirische therapie bij bacteriële meningitis dan de combinatie imipenem/cilastatine. Het heeft daarbij een activiteit die vergelijkbaar is met die van de cefalosporines cefotaxim en ceftriaxon. Voor alle overige indicaties komt meropenem in eerste instantie niet in aanmerking ●*

## LITERATUUR

- 1 Janknegt R. Meropenem in perspectief. Een vergelijking met imipenem/cilastatine. *Ziekenhuisfarmacie* 1996;12(2):75-83.
- 2 Boogaerts MA. Anti-infective strategies in neutropenia. *J Antimicrob Chemother* 1995;36 suppl A:167-78.
- 3 Speelman P, Kullberg BJ, Rietra PJGM, red. *Compendium Infectieziekten*. Utrecht: Wetenschappelijke uitgeverij Bunge, 1996.
- 4 The meropenem study group of Leuven, London and Nijmegen. Equivalent efficacies of meropenem and ceftazidim as empirical monotherapy of febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:185-200.
- 5 Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, De Bock R, Del Favero A, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidim plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1108-15.
- 6 Klugman KP, Dagan R, and the Meropenem Meningitis Study Group. Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(5):1140-6.
- 7 Schmutzhard E, Williams KJ, Vukmirovits G, Chmelik V, Pfausler B, Featherstone A, and the Meropenem Meningitis Study Group. A randomized comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. *J Antimicrob Chemother* 1995;36 suppl A:85-97.
- 8 Donnelly JP, Horrevorts AM, Sauerwein RW, De Pauw BE. High dose meropenem in meningitis due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Lancet* 1992;339:1117.
- 9 Chmelik V, Gurtvith J. Meropenem treatment of post-traumatic meningitis due to *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:922-3.
- 10 Norrby SR, Newell PA, Faulkner KL, Lesky W. Safety profile of meropenem; international clinical experience based on the first 3125 patients treated with meropenem. *J Antimicrob Chemother* 1995;36 suppl A:207-23.
- 11 Pestotnik SL, Clasen DC, Evans RS, Stevens LE, Burke JP. Prospective surveillance of imipenem/cilastatin and associated seizures using a hospital information system. *Ann Pharmacother* 1993;27:497-501.
- 12 Kelly HC, Hutchison M, Haworth SJ. A comparison of the pharmacokinetics of meropenem after administration by intravenous injection over 5 min and intravenous infusion over 30 min. *J Antimicrob Chemother* 1995;36 suppl A:35-41.
- 13 Patel PR. Compatibility of meropenem with commonly used injectable drugs. *Am J Health-Syst Pharm* 1996;53:2853-5.